

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor Prof. Dr. med. B. Brinkmann

DER ACETALDEHYDGEHALT DES BLUTES NACH ALKOHOLINGESTION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Rüdiger Wojciechowski
aus Dortmund

1983



Aus dem Institut für Rechtsmedizin der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Direktor Prof. Dr. med. B. Brinkmann

DER ACETALDEHYDGEHALT DES BLUTES
NACH ALKOHOLINGESTION

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche

5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Rüdiger Wojciechowski

aus Dortmund

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Gerlach

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Brückmann

Tag der Promotion:

29.7.83

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Gerlach

2. Berichterstatter: *H. L. Zienten*

ZUSAMMENFASSUNG

Wojciechowski, Rüdiger

DER ACETALDEHYDGEHALT DES BLUTES NACH ALKOHOLINGESTION

Untersuchungsgegenstand war die Frage, ob die in der Theorie bekannten Zusammenhänge zwischen Acetaldehyd- und Alkoholkonzentration im Blut in der Praxis reproduzierbar und somit in rechtsmedizinischen Fragen verwertbar sind.

Mit Hilfe der "head-space"-Gaschromatographie, die auch als Routine-Verfahren zur Ermittlung von Blutalkohol-Konzentrationen Anwendung findet, ließ sich der Acetaldehydgehalt im Blut nach Alkoholingestion hinreichend genau wiederholbar bestimmen, wobei die höchste gemessene Acetaldehyd-Konzentration 1,55 mg/l betrug.

Rückschlüsse aus AcH-Einzelbestimmungen auf die Alkoholabbaurate des jeweiligen Individuums sind aufgrund der kurzfristigen Schwankungen des Blut-AcH-Gehaltes nicht möglich.

Trinkversuche mit anschließender Alkohol-AcH-Bestimmung im Blut über mindestens 4 $\frac{1}{2}$ Stunden bieten Anhalt für das Vorkommen von durchschnittlich höheren Blut-AcH-Konzentrationen bei Personen mit gewohnheitsmäßigem Alkoholgenuß sowie bei vorheriger Einnahme von Paracetamol, dem Hauptmetaboliten des Phenacetins, welches in zahlreichen analgetisch wirksamen Kombinationspräparaten zu finden ist.

Relativ hohe Acetaldehyd-Peaks, die bei der Routinebestimmung von Blutalkohol-Konzentrationen aufgefallen waren, lassen sich am ehesten durch Verwendung nicht-hämolysatfreier Proben bzw. Vollblut mit gleichzeitig verlängerter Inkubationszeit erklären.

Tag der Promotion

INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	1
2.	Literaturübersicht	2
2.1.	Neuere Untersuchungen mit paralleler Bestimmung der Alkohol- und Acetaldehyd-Konz. im Blut nach Alkohol-Aufnahme	4
2.2.	Acetaldehyd-Metabolismus	11
2.3.	Exkretion von Acetaldehyd	12
2.4.	"Endogener" Acetaldehyd	13
2.5.	Verteilung im Organismus	14
2.6.	Beeinflussung des Blut-Acetaldehyd-Spiegels in vivo unter den Bedingungen der Alkoholoxydation	15
2.7.	Nachweismethoden	19
2.8.	Aufbewahrung der Blutproben und Stabilität	26
3.	Versuch	27
3.1.	Vorbemerkung zur Auswahl der Analysemethode	27
3.2.	Vorversuch zur Bestätigung der Neubildung bzw. Abspaltung von Acetaldehyd unter den Bedingungen der Inkubation bei 60° C	27
3.3.	Trinkversuche	30
3.3.1.	Messapparatur und Auswertungsmodus	30
3.3.2.	Durchführung	35
3.3.3.	Ergebnisse	38
4.	Zusammenfassung	53
5.	Literaturverzeichnis	55
6.	Danksagung	64
7.	Lebenslauf	65

1. EINLEITUNG

Bei der gaschromatographischen Routinebestimmung von Blutalkoholkonzentrationen am hiesigen Institut wurden vereinzelt Acetaldehydpeaks beobachtet. Die Höhe dieser Peaks ließ zunächst keine Abhängigkeit von der Alkoholkonzentration der betreffenden Proben erkennen; andererseits ist nach den bisherigen Kenntnissen über den Alkoholabbau im menschlichen Organismus ein Zusammenhang zwischen Blut-Alkohol- und Blut-Acetaldehyd-Konzentration wahrscheinlich.

Die vorliegende Arbeit versucht eine Zusammenfassung der bisher zu diesem Thema veröffentlichten Untersuchungen zu geben.

Ein orientierender Laborversuch soll die Verwendbarkeit von quantitativen Acetaldehydbestimmungen in der forensischen Praxis überprüfen.

Anmerkung:

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit wurden alle in der Literatur angegebenen Blut-Alkohol-Werte in g‰ und alle Blut-Acetaldehyd-Werte in mg/l umgerechnet.

BAK = Blut-Alkohol-Konzentration

AcH = Acetaldehyd



2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Die Anwesenheit von Acetaldehyd im Blut und in Destillaten verschiedener menschlicher Organe ist schon vor mehr als fünfzig Jahren beschrieben worden (BALTHAZARD u. LAMBERT 1921; KIONKA 1927).

O. GRÜNER gibt in "Der gerichtsmedizinische Alkoholnachweis" eine Auflistung der von verschiedenen Untersuchern ermittelten physiologischen AcH-Konzentrationen des Blutes:

Die bis in die fünfziger Jahre praktisch ausschließlich chemisch-analytisch bestimmten Werte differieren erheblich voneinander: von 0,2 mg/l (FABRE 1925) bis 100 mg/l (BARKER 1941). Diese breite Streuung läßt sich rückblickend - wie im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher begründet wird - hauptsächlich auf unzureichende Aufbereitung des Untersuchungsmaterials und mangelnde Spezifität der Methoden zurückführen.

Ebenfalls seit längerer Zeit bekannt ist ein Anstieg der AcH-Konzentration im Blut nach Alkoholzufuhr (STEPP 1920; BALTHAZARD u. LAMBERT 1921; SUPNIEWSKI 1926; SKELTON, McCONKEY u. GRANT 1952; RABY 1954; ALAJOUANINE, CASTAIGNE u. FOURNIER 1956).

Die erste Untersuchung, bei der Blut-Alkohol- u. AcH-Spiegel über mehrere Stunden parallel gemessen wurden, findet man bei FORSTER (1956), allerdings liegen die absoluten Werte der AcH-Konzentrationen, die mit einem Diffu-

sionskammerverfahren gefunden wurden, in einem Bereich, der die nach neueren Methoden gewonnenen Werte um ungefähr das 10-fache übersteigt (max. AcH-Konz.: 30 mg/l bei einer BAK von 1,6 g‰). Ähnliches gilt für die Untersuchungen von KLEIN u. KORZIS (1958), die mit einem enzymatischen Verfahren einen Nüchtern-AcH-Spiegel von 2,3 mg/l fanden u. ein Maximum von 8,8 mg/l bei einer Blutalkoholkonz. von 0,17 g‰.

1961 veröffentlichte BÜTTNER Ergebnisse, die gut mit denen späterer Arbeiten korrelieren: die enzymatisch mit ADH bzw. ALDH im optischen Test gemessenen Nüchtern-AcH-Konzentrationen wurden mit 0,58 bzw. 0,37 mg/l angegeben.

Seit der Einführung gaschromatographischer Methoden zur Bestimmung von AcH-Konzentrationen im Blut (DURITZ u. TRUITT 1964) sind mehrere voneinander unabhängige Untersuchungen mit Parallelbestimmungen von Alkohol- u. AcH-Konzentrationen durchgeführt worden, wobei die Messungen nach Alkoholzufuhr über mindestens drei Stunden fortgeführt wurden.

Während der Alkoholeliminationsphase zeigte die AcH-Konz. bei allen Untersuchungen nur geringe Schwankungen. Auch die absoluten Werte lagen vergleichsweise (mit Ausnahme der Ergebnisse von MACHATA 1971) in einem umschriebenen Bereich: unabhängig von den jeweiligen BAKs bewegten sich die Blut-AcH-Konzentrationen zwischen 0,3 u. 3,5 mg/l.

Die Untersuchungsbedingungen, unter denen die zuletzt genannten Ergebnisse zustande kamen, sollen an dieser Stelle ausführlicher dargestellt werden:

2.1. NEUERE UNTERSUCHUNGEN MIT PARALLELER
BESTIMMUNG DER ALKOHOL- UND
ACETALDEHYD-KONZ. IM BLUT NACH
ALKOHOL-AUFNAHME

1. MAJCHROWICZ u. MENDELSON (1970) führten einen Trinkversuch mit 15 alkoholabhängigen Personen über einen Zeitraum von 10 - 15 Tagen nach vorangegangener einwöchiger Abstinenz der Probanden durch. Täglich wurden aus Kapillarblutproben der Fingerbeere Alkohol- u. AcH-Gehalte bestimmt. Nüchtern-AcH-Werte wurden bei allen Probanden zu 0,1 - 0,2 mg/l gemessen. Zwei Gruppen wurden gebildet, bei denen der einen Gruppe Bourbon (amerikanischer Whisky), der anderen "grain ethanol" (neutraler Kornalkohol) in beliebiger Menge zur Verfügung standen. Bei Blutalkoholkonzentrationen bis 4 g‰ zeigten sich bei der Gruppe, die Bourbon zu sich genommen hatte, AcH-Konzentrationen von 1,1 bis 1,5 mg/l, bei der "grain ethanol"-Gruppe lagen die Werte zwischen 0,4 u. 0,8 mg/l. Es konnte keine Dosis- oder Dosis-Zeitbeziehung festgestellt werden.

Bei einem Versuchsteilnehmer, der zur Gruppe der "grain ethanol"-Trinker gehörte, wurden zusätzlich nach Beendigung der Alkoholzufuhr stündlich Blut-Alkohol- u. AcH-Konzentrationen gemessen. Während der Alkoholspiegel innerhalb von 14 ¹/₂ Stunden kontinuierlich von 3,35 auf 0 g‰ abfiel, blieb der AcH-Spiegel zunächst sehr konstant im Bereich von 0,8

bis 1, 2 mg/l. Erst in den letzten beiden Stunden der Eliminationsphase, als die BAK unter 0, 5 g‰ sank, zeigte auch die AcH-Konz. einen Abfall.

2. Die Frage, ob sich die Blut-AcH-spiegel von Alkoholikern u. Nichtalkoholikern nach Alkoholgenuß unterschiedlich verhalten, stand bei der Untersuchung von TRUITT (1971) im Vordergrund. Den Versuchspersonen wurde eine mittlere Dosis Alkohol von 0, 75 g/kg KG in Form eines Wodka-Grapefruitsaftgemisches gegeben, die innerhalb von 20 min. zu trinken war. Bei allen Probanden wurde im Maximum eine BAK von ca. 1 g‰ erreicht. Die Blut-AcH-Konzentrationen wurden über 5 St. verfolgt. Die insgesamt 7 Blutentnahmen wurden nach 30, 60, 90, 120, 180, 240 u. 300 min. vorgenommen. Der AcH-Spiegel bewegte sich bei den Alkoholikern in einem Bereich von 0, 6 bis 1, 1 mg/l; bei der Kontrollgruppe lagen die Werte im Durchschnitt niedriger, nämlich zwischen 0, 5 u. 0, 9 mg/l.

3. Die Ergebnisse eines weiteren Alkoholtrinkversuchs veröffentlichte MACHATA 1971. 10 Testpersonen wurden in einer Zeit von 30 min. mit Wein, Weinbrand u. Bier auf Blutalkoholwerte zwischen 0, 8 u. 1, 3 g‰ eingestellt. Die Hälfte der Probanden begann den Versuch nach einem Imbiß von 600 kcal, die andere Hälfte nüchtern. Nach 45 min., 1 1/2, 2 1/2 u. 3 1/2 St. wurden mittels Fluorid-Ventilen Blutproben entnommen. Die Mittelwerte der Blut-AcH-Konzentrationen aller 10 Versuchspersonen betrugen zu jeder Zeit sehr konstant 25 mg/l. Die mittl. Abweichung aller AcH-Werte lag bei $\pm$ 5, 6 mg/l, die max. individuelle Streuung betrug 7, 7 % und die individuelle Streuung aller vier Werte der einzelnen Versuchspersonen 5 %.

4. 1975 wurden von KORSTEN et al. die Ergebnisse folgender Arbeit vorgestellt: Einer Gruppe von Alkoholikern und einer Kontrollgruppe wurden über 3 St. eine 15%-ige Äthanollösung infundiert, wobei max. Blutalkoholkonzentrationen von 2 bzw. 2,5 g‰ erreicht wurden. Alkohol- u. AcH-Konzentrationen wurden laufend über 10 bzw. 8 St. gemessen. Bei kontinuierlichem Absinken der BAK blieb die AcH-Konz. zunächst sehr konstant auf dem gleichen Niveau: 1,9 mg/l bei den Alkoholikern und 1,2 mg/l bei der Kontrollgruppe. Wenn eine bestimmte BAK erreicht war, fiel die AcH-Konz. abrupt; dies war der Fall bei einer BAK von 0,8 bzw. 0,7 g‰ (aus der gleichzeitig veröffentlichten Graphik entnommen). Die Unterschiede der AcH-Werte zwischen Alkoholikern und Nicht-Alkoholikern während ihrer Plateauphase erwiesen sich als signifikant ($p < 0,001$). Die Infusionen erfolgten über einen Subclavia-Katheter, die Blutentnahme über einen Verweilkatheter am anderen Arm.

5. Bei 13 Patienten, die zur Entgiftung nach akuter Alkoholintoxikation in die Klinik kamen, ermittelten NIJM et al (1978) Blut- Alkohol- und AcH-Konzentrationen am Einweisungstag und an den vier folgenden Tagen. Am Einweisungstag betrug die durchschnittliche BAK aller Patienten $2,3 \pm 0,3$ g‰ und die entsprechende AcH-Konzentration $3,5 \pm 0,7$ mg/l. Am 1. Tag des Entzuges war die BAK auf $0,5 \pm 0,2$ g‰ abgesunken, die AcH-Konz. auf $1,0 \pm 0,4$ mg/l. Am 2., 3. und 4. Tag war kein Blutalkohol mehr festzustellen; die AcH-Werte fielen unter die Nachweisgrenze von 0,4 mg/l.

6. BRIEN u. LOOMIS (1978) liessen einen männlichen Freiwilligen 0,5 g Äthanol / kg KG über 15 min. in einer 15%-igen

Verdünnung trinken. Die max. BAK betrug etwa 0,5 g‰. In Abständen von 10 - 30 min. wurden im Venenblut Alkohol- u. AcH-Konz. gemessen. Eine Graphik zeigt die Kurvenverläufe über 4,25 Stunden. Nach einem initialen Anstieg bewegte sich die AcH-Konz. um einen Wert von 1,0 mg/l. Die Messergebnisse der 2. - 4. Stunde lagen mit 0,3 - 0,4 mg AcH/l knapp über der Nachweisgrenze von 0,25 mg/l.

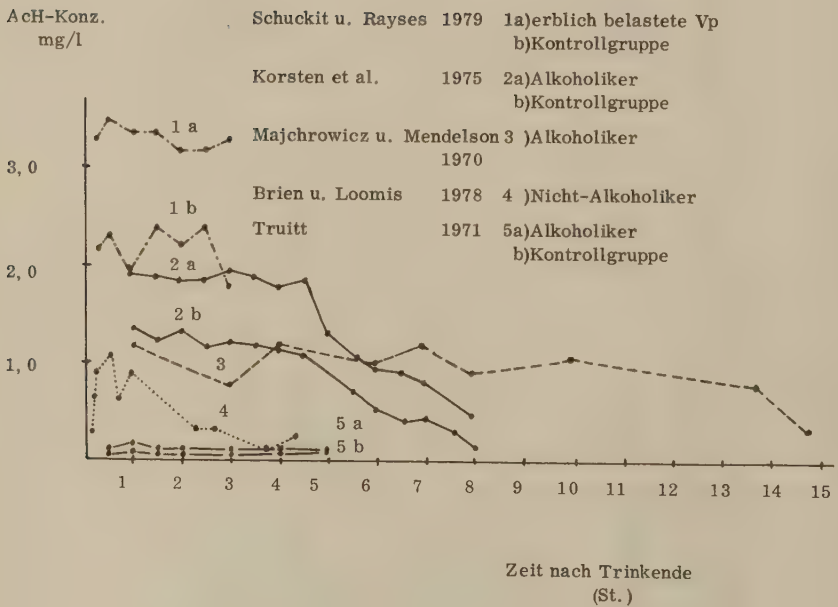
7. Als Beitrag zur Frage des Erbeeinflusses im Rahmen der Alkoholismusforschung veröffentlichten SCHUCKIT u. RAYSES 1979, angeregt durch die oben beschriebene Arbeit von KORSTEN et al., Ergebnisse eines weiteren Trinkversuchs. Teilnehmer waren 20 junge Männer, von denen bekannt war, daß ein Elternteil alkoholabhängig war. Eine gleich starke Kontrollgruppe war so zusammengesetzt worden, daß jedem Probanden der ersten Gruppe eine Person gegenübergestellt wurde, die diesem in möglichst vielen Merkmalen, einschließlich der Trinkgewohnheiten, glich ("matched pair control") mit Ausnahme der zu untersuchenden familiären Belastung. Innerhalb von 5 min. nahmen die Testpersonen eine Alkoholmenge entsprechend einer Dosis von 0,5 ml reinen Äthanols pro kg Körpergewicht verdünnt mit einer zuckerfreien Limonade zu sich. Blutproben wurden vor dem Trunk und 15, 30, 60, 90, 120, 150 u. 180 min. danach über einen Verweilkatheter aus der Vene entnommen. Aus der von den Autoren beigelegten Graphik ist zu entnehmen, daß sich die Blut-AcH-Konzentrationen während der gesamten Beobachtungszeit in jeder Gruppe sehr konstant verhielten, wobei die Werte aus der familiär belasteten Gruppe signifikant

höher lagen. Die AcH-Konzentrationen der zu untersuchenden Gruppe lagen zwischen 3,1 u. 3,3 mg/l, die der Kontrollgruppe zwischen 1,9 u. 2,2 mg/l.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht der zwischen 1970 und 1979 unter Anwendung gaschromatographischer Methoden im Blut gemessenen Alkohol-AcH-Konzentrationen von 7 verschiedenen Untersuchern.

veröffentlicht von	AcH-Konz. (nichtern) mg/l	AcH-Konz. während der Alk.-Eliminat. - Phase mg/l	Maximum der Alk. -Konz. g‰	Anzahl der Vp
Majchrowicz u. Mendelson (1970)	0, 1 - 0, 2	0, 4 - 1, 1	4	15
Truitt (1971)	nicht angegeben	0, 5 - 1, 1	1	40
Machata (1971)	nicht angegeben	25	0, 8 - 1, 3	10
Korsten et al. (1975)	nicht angegeben	1, 2 - 1, 9	2, 0 - 2, 5	11
Nijm et al. (1978)	kleiner 0, 4	1, 0 - 3, 5	2, 6	13
Brien u. Loomis (1978)	nicht angegeben	0, 3 - 1, 2	ca. 0, 5	1
Schuckit u. Rayes (1979)	nicht angegeben	1, 9 - 3, 3	(verabreichte Dosis: 0, 5 ml Äthanol pro kg KG)	40

Gaschromatographisch gemessene Ach-Konz. im
deproteinisiertem, zentrifugierten Serum aus 5
unabhängigen Trinkversuchen der neueren Literatur



2.2. ACETALDEHYD - METABOLISMUS

Äthanol wird im menschlichen Körper zu etwa 90 - 95 % (FORSTER 1975) oxidativ abgebaut. Die Alkoholdehydrogenase (ADH) ist das wichtigste Enzym der ersten Abbaustufe. 80 - 90 % der ADH-Aktivität findet sich in der Leber (von WARTBURG 1971). Ein weiteres die Alkoholoxidation beschleunigendes Enzym ist die Katalase (KEILIN u. HARTREE 1945), deren Anteil am Alkoholabbau normalerweise "wesentlich unter 20 %" liegt (ELBEL u. SCHLEYER 1956), in einem alkoholadaptierten Organismus jedoch größere Bedeutung erlangen kann (von WARTBURG 1971). In neuerer Zeit ist ein mikrosomales Äthanol-oxidierendes System (MEOS) beschrieben worden (ORME-JOHNSON u. ZIEGLER 1965; LIEBER u. DeCARLI 1968), welches auch die Entgiftung einer Reihe von Medikamenten katalysiert. Dieses System ist im Gegensatz zur ADH induzierbar; in einem Tierexperiment konnte der von MEOS metabolisierte Anteil nach mehrwöchiger Alkoholzufuhr auf mehr als 50 % gesteigert werden (TESCHKE, HASUMARA u. LIEBER 1976).

Alle genannten Enzymsysteme bilden zunächst Acetaldehyd. Dieser wird rasch - zu mehr als 95 % (ERIKSSON 1977) - mit Hilfe von Aldehyddehydrogenasen zu Essigsäure bzw. Acetyl-CoA weiteroxidiert. Über die Lebervenen und den zentralen Kreislauf erreicht der verbleibende Rest des AcH die Körperperipherie, von dem der größte Teil extrahepatisch verstoffwechselt wird (LINDROS et al. 1972 (mehr als 60 %); ERIKSSON u. SIPPEL 1976; ERIKSSON 1977 (50 - 100 %)).

Aldehyddehydrogenasen sind in der Natur weit verbreitet (JACOBY 1963). In folgenden Organen (Sprague-Dawley-Ratten) sind NAD-abhängige ALDH-Aktivitäten nachweisbar: Leber, Darm, Niere, Nebenniere, Milz, Herz, Lunge, Gehirn, Fettgewebe, Skelettmuskel, Ovar, Testis, Uterus, Samenblase, Harnblase (DETRICH 1966).

Erythrozyten besitzen ebenfalls ein NAD-abhängiges Enzymsystem, das sich in seiner Kinetik ähnlich dem der Leber-ALDH mit hoher Michaelis-Konstante verhält (INOUE et al. 1978).

Außer den Aldehyddehydrogenasen können ebenfalls die Xanthinoxidase, die Aldehydoxidase und einige Lyasen AcH metabolisieren (BARMAN 1969; von WARTBURG 1971).

2.3. EXKRETION VON ACETALDEHYD

Ein geringer Anteil des AcH, der nicht der sofortigen Oxidation zu Essigsäure unterliegt und mit dem venösen Blutstrom die Leber verläßt, wird abgeatmet.

"Gibt man einer Versuchsperson 0,5 g/kg KG Äthanol per os, so findet man 15 - 45 Min. nach Alkoholaufnahme eine mittlere AcH-Konz. von 2 - 3 mg/l in der Expirationsluft (Blut-AcH etwa 0,9 mg/l, Blutalkohol etwa 0,6 g%). Einige Stunden nach Äthanol-Gabe ist AcH in der Atemluft nicht mehr nachweisbar" (BÜTTNER 1961)

In Rattenversuchen (ERIKSSON u. SIPPEL 1977) lag der abgeatmete Anteil des gesamten aus dem Alkoholabbau stammen-

den AcH zwischen 0,02 u. 0,25 %. In Bezug auf den Leberausstoß von AcH (ca. 5 % des insgesamt gebildeten AcH) betrug die mit der Atemluft ausgeschiedene Menge 0,4 - 5 %. Die Korrelation zwischen Blut- u. Atemluftwerten war sehr viel schwächer als man es vom Alkohol kennt.

Über die Ausscheidung von AcH durch die Niere ist wenig bekannt, bei höheren Blutspiegeln kann AcH jedoch im Urin nachgewiesen werden (TRUITT u. WALSH 1971).

In der Milch laktierender Frauen konnte bei Blut-Alkohol-Konzentrationen von 0,9 g‰ im Max. kein AcH festgestellt werden. (KESÄNIEMI 1974)

2.4. "ENDOGENER" ACETALDEHYD

Unter normalen Bedingungen treten nur unbedeutende Mengen von AcH im Intermediärstoffwechsel auf (JACOBSEN 1959; COHEN u. MacNAMEE 1976). Die wichtigsten "physiologischen" Substrate der Aldehydoxidierenden Enzyme sind wahrscheinlich Aldehyde, die aus dem Stoffwechsel der biogenen Amine stammen (von WARTBURG 1971).

AcH entsteht auch beim Abbau von Deoxyinosin und Deoxyribose-5-P in menschlichen Erythrozyten (LIONETTI et al. 1964); dieser Vorgang wird von der Deoxyriboaldolase beschleunigt und ist bei entsprechender Verschiebung der Substratkonzentrationen in Anwesenheit von Glyceraldehyd-3-P umkehrbar (vgl. BARMAN 1969).

2.5. VERTEILUNG IM ORGANISMUS

Wegen seines raschen Umsatzes durch die in fast allen Organen vorhandenen Aldehydoxidierenden Systeme bei Gewebekonzentrationen, die im Durchschnitt tausendmal geringer sind als die des Äthanol, gibt es nur sehr wenige Angaben zur Verteilung von AcH.

Die Konzentration im Gehirn soll der Blut-Konz. in etwa gleichzusetzen sein (MAJCHROWICZ 1975). Dem widerspricht eine Untersuchung von DEITRICH (1966), der nach rechnerischem Abzug der AcH-Menge, die sich im Restblut des Gehirns befinden mußte, kein Acetaldehyd im Hirngewebe selbst feststellen konnte (vgl. auch ERIKSSON u. SIPPEL 1978).

Sicher ist, daß AcH eine größere Lipidlöslichkeit als Äthanol besitzt (TRUITT u. WALSH 1971).

Die größte AcH-Konz. findet sich in der Leber, wo AcH auch mengenmäßig unter den Bedingungen des Alkoholabbaus am stärksten anfällt. Vom Lebervenenblut, dessen AcH-Gehalt noch weitgehend dem der Leber entspricht, bis zur Peripherie fällt die Konzentration schnell ab (FORSANDER u. HIMBERG 1969).

2.6. BEEINFLUSSUNG DES BLUT-ACH-SPIEGELS IN VIVO UNTER DEN BEDINGUNGEN DER ALKOHOLOXIDATION

Die Ach-Konzentration im peripheren Venenblut kann als Maß für die Geschwindigkeit der Alkoholorxidation in der Leber angesehen werden, wenn man davon ausgeht, daß die Durchblutung der Leber nur geringen Schwankungen unterliegt und der Alkoholabbau durch die ADH mit einer großen quantitativen Konstanz erfolgt (MACHATA 1971).

Wenn die Alkohol-metabolisierenden Enzyme nach höheren Alkoholdosen im Sättigungsbereich arbeiten, unterliegt der Alkoholabbau einer Kinetik 0.-ter Ordnung. Unter diesen Bedingungen bildet der Blut-Ach-Spiegel in einer Konz./Zeit-Graphik ein Plateau, wie auch im Rahmen der weiter oben beschriebenen Trinkversuche gezeigt werden konnte. Nach kleineren Alkoholdosen bzw. zu Beginn der Resorptions- u. gegen Ende der Eliminationsphase ist der Alkoholumsatz von der Substratkonzentration abhängig und unterliegt einer Kinetik 1.-ter Ordnung. Unter den zuletzt genannten Voraussetzungen verlaufen Blut-Alkohol- u. Blut-Ach-Spiegel parallel (MAJCHROWICZ 1975).

Die Höhe des Ach-Plateaus, das zeitlich gesehen weitgehend mit der Alkohol-Eliminationsphase zusammenfällt, läßt bei der jeweils untersuchten Person einen Rückschluß auf den Faktor β nach Widmark zu (MACHATA 1971).

Es ist anzunehmen, daß alle Umstände, die die Alkoholabbauquote und damit den Faktor β verändern, auch die Höhe der

AcH-Konz. in ihrer Plateauphase entsprechend beeinflussen, da man voraussetzen kann, daß die Umsatzgeschwindigkeit der Leber-ALDH in jedem Falle größer ist als die der Alkohol-metabolisierenden Enzyme.

Daneben können Änderungen des Redox-Zustandes der beteiligten Co-Enzyme den AcH-Metabolismus stören. Die Michaelis-Konstante für NAD ist bei der Alkoholdehydrogenase etwa 5 - 6mal kleiner als bei der Aldehyddehydrogenase, so daß bei einer Verminderung des NAD-Angebotes der AcH-Abbau stärker betroffen ist als der Alkoholabbau (BÜTTNER 1961).

Erhöhte Blut-AcH-Spiegel nach Alkoholingestion finden sich bei Alkoholikern (TRUITT 1971; KORSTEN et al. 1975; MAJCHROWICZ u. MENDELSON 1975) und bei nicht-alkohol-abhängigen Nachkommen von Alkoholikern (SCHUCKIT u. RAYSES 1979).

Auch Ernährungsfaktoren können die Blut-AcH-Konz. beeinflussen. In Rattenversuchen mit drei verschiedenen, vom Nährstoffgehalt her gleichwertigen Diäten verursachte ein noch unbestimmter Nahrungsfaktor in einer der drei Testgruppen einen starken Anstieg des Blut-AcH, die ALDH-Aktivität in der Leber war vermindert LINDROS et al. 1975).

Denkbar ist auch ein Anstieg des AcH-Spiegels durch exogene Zufuhr von AcH, der in vielen alkoholischen Getränken nachgewiesen werden kann. Niedrige Konzentrationen von etwa 3 - 4 mg/l finden sich in Gin und Wodka, höhere Konzentrationen bis etwa 200 mg/l in Branntwein, Whisky, Cognac und

Rum (CARROLL 1970). Auch Wein, der von Alkoholabhängigen oft aus ökonomischen Gründen bevorzugt wird, enthält relativ hohe AcH-Mengen (TRUITT 1971).

Gegen eine Beeinflussung des Blut-AcH-Spiegels durch exogene Zufuhr spricht das Ergebnis eines Selbstversuchs von FREUND (1967), der nach Einnahme einer AcH-Dosis, die um mehr als das 10-fache die in Alkoholica gefundenen Mengen übersteigt, weder im Blut noch in der Atemluft AcH nachweisen konnte.

Eine Reihe von Arzneistoffen und gewerblichen Giften löst beim Menschen zusammen mit Alkohol eine Reaktion aus, die im wesentlichen von einer "flush"-Symptomatik, von Blutdruckabfall, Beschleunigung der Herz- u. Atemfrequenz, Erweiterung der Sklera-Gefäße und dysphorischen Empfindungen bestimmt wird (s. BÜTNER 1961). In diesen Fällen konnte eine ungewöhnliche Erhöhung der Blut-AcH-Konz. festgestellt werden.

Folgende Stoffe können das heute unter dem Namen

"Antabus-Alkohol-Reaktion" bekannte Syndrom provozieren:

Cyanamid	- (KOELSCH 1914; SKELTON et al. 1952)
Tetraäthylthiuramdisulfid (= Disulfiram, Antabus)	- (HALD et al. 1948)
n-B utyraldoxim	- (LEWIS u. SCHWARTZ 1956)
Sulfonylharnstoffe	- (BÜTTNER 1961)

Teilweise wird diese Reaktion durch biogene Amine mitverursacht
(BERG et al. 1970).

Ein Anstieg der Blut-AcH-Konz. ist auch nach Verab-
reichung folgender Substanzen zu beobachten:

Irgapyrin	- (LÄUPPI 1954; WAGNER 1957)
Butazolidin	- (WAGNER 1957)
Luminal	- "
Phenacetin	- "
Carbo animalis	- (CLARK u. HULPIEU 1958)
Trijodthyronin	- (FORSANDER et al. 1969)
Propylthiouracil	- "

Die beiden zuletzt genannten Substanzen lassen einen noch nicht
näher untersuchten Zusammenhang zwischen Blut-AcH-Spiegel
und Schilddrüsenaktivität vermuten.

2.7. NACHWEISMETHODEN

Bei der quantitativen AcH-Bestimmung im Blut muß der Probenaufbereitung besondere Beachtung geschenkt werden.

In unbehandelten Blutproben, die AcH und Alkohol enthalten, können folgende Veränderungen des AcH-Spiegels nebeneinander auftreten:

1. Verluste durch enzymatischen Abbau in intakten Erythrozyten (INOUE et al. 1972)
2. enzymatische Neubildung (LÜBEN et al. 1972)
3. nicht-enzymatische Neubildung (SIPPEL 1972 u. 1973)
4. Freisetzung aus (thermo-)labilen Bindungen (MACHATA u. PROKOP 1971; STOWELL et al. 1978)

Die daraus resultierenden Artefakte können durch bestimmte Maßnahmen vermieden werden:

- Das Probenblut muß sofort nach der Entnahme deproteinisiert werden (Hämolyse allein reicht nicht aus (ERIKSSON et al. 1977)).
- Reste von Zellmembranen und makromolekulare Bestandteile sind bei hohen Beschleunigungen abzuzentrifugieren.
- Geräte und Hilfschemikalien müssen vorgekühlt sein.
- Die nicht-enzymatische Neubildung von AcH kann durch Zusatz von Schwefelharnstoff unterbunden werden (SIPPEL 1972 u. 1973).

Vor der Einführung der geschromatographischen AcH-Bestimmung fanden vor allem das colorimetrische Verfahren nach STOTZ (1943) und das spektrophotometrische Verfahren nach BURBRIDGE, HINE u. SCHICK (1950) Anwendung.

Bei der Methode von STOTZ wird das Probenblut mit Na-Wolframat deproteinisiert, das Filtrat im Vakuum destilliert und AcH von einer Bisulfit-Lösung abgefangen. Der Nachweis erfolgt dann colorimetrisch mit p-Hydroxyphenyl.

BURBRIDGE, HINE u. SCHICK benutzen eine Mikrodiffusionsmethode. Der Diffusionsvorgang erfolgt in sog. Conway-Gefäßen, wobei der AcH von einer Semicarbazid-Lösung abgefangen wird. Anschließend wird die Menge des entstandenen Semicarbazon bei 224 nm spektrophotometrisch bestimmt. Als Präzipitator dient eine Na-Wolframat/Schwefelsäure-Lösung.

KLEIN u. KORZIS stellten 1958 eine enzymatische Methode vor: Venenblut wird direkt in eine eisgekühlte Perchlorat-Lsg. eingeleitet. Nach Zentrifugation wird dem Überstand K_2HPO_4 zugefügt und nochmals zentrifugiert, danach soll der Überstand einen pH-Wert von etwa 6 aufweisen. Die Messung erfolgt im optischen Test mit ADH und NADH bei 366 nm.

Die Genauigkeit der drei genannten Verfahren ist von verschiedenen Seiten kritisiert worden. Zusammengefaßt ergeben sich folgende Störfaktoren (DURITZ u. TRUITT 1964):

Bei der Stotz' schen Methode steht der Mangel an Spezifität im Vordergrund. Es werden scheinbar höhere Werte gemessen, da andere Metaboliten wie Diacetyl, Paraldehyd und Formaldehyd miterfaßt werden; im sauren Milieu gilt dies ebenfalls für Lactat und Pyruvat.

Unter den Analysenbedingungen nach der Methode von BURBRIDGE, HINE u. SCHICK kann Aceton aus Acetoacetat entstehen, was zu falsch hohen Werten führt, da Aceton bei diesem Verfahren miterfaßt wird. Bei der Benutzung von Conway-Gefäßen kann leicht die zur Enteiweißung benutzte Lösung in die zentrale Vertiefung verschüttet werden.

Beide Methoden erfahren eine weitere Einschränkung in ihrer Genauigkeit durch die Beobachtung, daß durch Zugabe von Wolframat zum Probenblut in Anwesenheit von Alkohol AcH entstehen kann (McLEOD 1950).

Die enzymatische Methode von KLEIN u. KORZIS unterliegt der Schwierigkeit, geringe Änderungen der Konzentration bei relativ großer optischer Dichte des zu messenden Gemisches beurteilen zu müssen. Ein weiteres Problem stellt der Reinheitsgrad der zur Verfügung stehenden Enzymaufbereitungen dar.

Die genannten Probleme veranlaßten DURITZ u. TRUITT (1964) zur Entwicklung eines gaschromatographischen Verfahrens zur simultanen Bestimmung von AcH und Alkohol im Blut; danach ist folgende Aufbereitung der Probe erforderlich:

" 1 ml der unbekannten Blutprobe wird in eine 25 ml fassende Serumflasche injiziert, die 0,5 ml dest. Wasser und 0,25 ml einer 5 %-igen ZnSO_4 -Lsg. enthält. Die Flasche wird verschlossen und der Inhalt vermischt. Zwei Minuten später gibt man 0,25 ml einer 0,3 n Ba(OH)_2 -Lsg. hinzu. Die Flasche wird mit einem selbstverschließenden Gummistopfen versehen und in einem Wasserschüttelbad bei 55°C für 15 Min. inkubiert. Danach werden 500 ml der Gasphase über der Flüssigkeit mittels einer gasdichten Spritze entnommen und in den Gaschromatographen injiziert." (Die äußeren Bedingungen der eigentlichen Messung werden in der weiter unten aufgeführten Tabelle beschrieben.)

Andere Untersucher ersetzen das Zinksulfat durch Perchlorsäure, zentrifugieren die ausgefällten Bestandteile ab und geben Schwefelharnstoff zur Vermeidung der nicht-enzymatischen Neubildung von Ach hinzu.

Die Vorbereitung des Probenblutes für die gaschromatographische Untersuchung bedingt also im wesentlichen folgende Schritte: Deproteinisierung (mit ZnSO_4 od. Perchlorsäure), Zentrifugation, Verbringen des Überstandes in ein gasdichtes Gefäß, Äquilibration zwischen flüssiger Phase und Gasphase (sofern die head-space-Chromatographie Anwendung findet).

Vergleichbare Ergebnisse scheint auch das stark vereinfachte Verfahren nach COLDWELL et al. (1971) zu liefern:

0,01 - 0,05 ml Blut werden auf ein mit Natriumfluorid präpariertes Papierscheibchen aufgetropft, das Papier in ein gasdicht verschließbares 25 ml-Serumfläschchen verbracht und bis zur Äquilibration inkubiert.

Die von MACHATA u. PROKOP 1971 vergleichsweise sehr hoch bestimmten Ach-Konzentrationen lassen vermuten, daß durch die 2-stündige Inkubation der unbehandelten Blutproben bei 60° C die o. g. Störfaktoren zur Auswirkung kommen konnten.

Die hinreichende gaschromatographische Auftrennung der zu messenden Substanzen scheint bei entsprechender Wahl der äußeren Parameter auch mit verschiedenstem Gerät unproblematisch zu sein, wie folgende Tabelle zeigt:

Untersucher	Hersteller bzw Typ des Chromatographen	Säulenpackung, -abmessung u. -temperatur	Aufbereitung der Blutprobe	injiziertes Material
Majchrowicz u. Mendelson 1970 (mod. n. Roach u. Creaven 1968)	402 F & M	Polypak 2 (80-120 mesh) 6 f. x 1/4 inch 110 °C	Zugabe von $ZnSO_4$ u. Ba (OH) ₂ Zentrifuge: 5000 g über 10 min. b. 0 °C	flüssiger Überstand
Truitt 1971 (n Duritz u. Truitt 1964)	F & M 300	5% Carbowax 1500 auf Haloport 60F 4 f. x 1/4 inch 100 °C	Zugabe von $ZnSO_4$ u. Ba (OH) ₂ Inkubation im Wasser-Schüttelbad bei 55 °C für 15 min.	gasförmiger Überstand
Machata u. Prokop 1971	...	...	Inkubation bei 60 °C für 120 min.	gasförmiger Überstand
Korsten et al. 1975	Perkin-Elmer F 40	15% Polyäthylen- glykol auf 50-60 mesh Celite 2m x 2mm 75 °C	Einleiten in Perchlorsäure-Lsg. Zentrifuge: 2500 U/min über 10 min b. 4 °C Inkubation bei 60 °C für 13 min.	gasförmiger Überstand

Untersucher	Hersteller bzw. Typ des Chromatographen	Säulenpackung, -abmessung u. -temperatur	Aufbereitung der Blutprobe	injiziertes Material
Nijm et al. 1978	Varian 2400	Poropak QS 145 °C	Perchlorsäure u. Schwefelharnstoff rasches Einfrieren Inkubation bei 37 °C für 15-25 min	gasförmiger Überstand
Brien u. Loomis 1978	Hewlett-Packard 5711 A	5% Carbowax 20M auf 30-60 mesh Haloport F 1,8m x 4mm 90 °C	Perchlorsäure u. Schwefelharnstoff Zentrifuge: 2000 g über 10 min b. 4 °C Inkubation bei 60 °C für 30 min	gasförmiger Überstand
Schuckit u. Raynes 1979 (mod. n. Coldwell et al. 1971)	Perkin-Elmer 3920	Poropak S (80-120 mesh) 90 cm x 2mm 110 °C	Aufbringen auf ein mit NaF präpariertes Papierscheibchen Inkubation bei 50 °C für 20 min	gasförmiger Überstand

2. 8. AUFBEWAHRUNG DER BLUTPROBEN UND STABILITÄT

Bei einer Lagerungstemperatur von -20°C erfolgt keine meßbare Veränderung der AcH-Konz. in unbehandeltem Citrat-Blut für wenigstens 72 h (NIJM et al. 1978).

Nach der Methode von DURITZ u. TRUITT vorbehandeltes Blut soll bei einer Aufbewahrungstemperatur von 5°C innerhalb von 5 Tagen keine wesentlichen Änderungen des AcH-Spiegels zeigen (ebd.); unter gleichen Bedingungen fanden später COLDWELL et al. einen stetigen Anstieg der AcH-Konz. auf bis zu 160 % der Ausgangswerte mit einem Maximum am 3. - 4. Tag.

Es liegen bis jetzt keine Untersuchungsergebnisse über die Stabilität von AcH in unvorbehandelten (oder ausschließlich mit gerinnungshemmenden Substanzen vorbehandelten) Blutproben bei Kühlschranktemperatur vor.

Versuche, bei denen unspezifischen Blutproben in vitro AcH zugesetzt wurde, sind in Fragen der Lagerungsstabilität nicht aussagefähig, da im Gegensatz zu in vivo gebildetem AcH nachträglich zugegebener Acetaldehyd rasch aus der Blutprobe schwindet (FREUNDT 1970 u. 1975; STOWELL et al. 1978).

3. VERSUCH

3.1. VORBEMERKUNG ZUR AUSWAHL DER ANALYSENMETHODEN

Da Messungen der Acetaldehyd-Konzentration im Vollblut unter den Bedingungen der Wärmeinkubation wegen der Möglichkeit der Umwandlung dieser Substanz (INOUE et al. 1978) und deren Anreicherung in Erythrozyten mit Bindung an noch unbekannte Zellbestandteile (MACHATA 1971; LÜBEN, POST u. GRÜNER 1972; NAGASAWA et al. 1977; STOWELL, GREENWAY u. BATT 1978) verfälschte Ergebnisse liefern, wurde eine Methode gewählt, bei der die gen. Störfaktoren durch Deproteinisierung und Verwendung des klaren, von cellulären und makromolekularen Bestandteilen gereinigten Überstandes weitgehend ausgeschlossen werden.

Daß im Vollblut höhere AcH-Konzentrationen gemessen werden als im deproteinisierten, geklärten Serum, konnte durch einen Vorversuch nochmals bestätigt werden.

3.2. VORVERSUCH ZUR BESTÄTIGUNG DER NEU- BILDUNG BZW. ABSPALTUNG VON ACETALDEHYD UNTER DEN BEDINGUNGEN DER INKUBATION BEI 60° C

30 Min. nach Aufnahme von 160 ml 40%-igen Wodkas verdünnt in Fruchtsaft entsprechend einer Menge von 0,75 g Äthanol pro kg KG wurden einer Versuchsperson 30 ml Blut entnommen. Die gaschromatographische Bestimmung des Acetaldehyd-Gehalts erfolgte nach unterschiedlicher Inkubationszeit bei 60° C

erstens im unbehandelten Vollblut und zweitens nach Säurefällung und Zentrifugation wie zuvor beschrieben.

Als Standard dienten wässrige Lösungen von AcH zu 100 u. 10 mg/l.

Messwerte:	Inkubationszeit (min)	Peakhöhe	AcH-Konz. im Vollblut (mg/l)
	15	0,75	ca. 1,5
	30	1,25	2,5
	60	6,5	13,0
	90	9	18,0
	120	12	24,0
	150	13	26,0
	180	14	28,0
	18 h	13	26,0

(Bei der gewählten Abschwächung der Messapparatur lagen die Werte für die deproteinisierten Proben in den ersten 3 h Inkubationszeit unterhalb der Grenze der Messgenauigkeit von ca. 2,0 mg/l, der 18 h-Wert betrug 150 mg/l.)

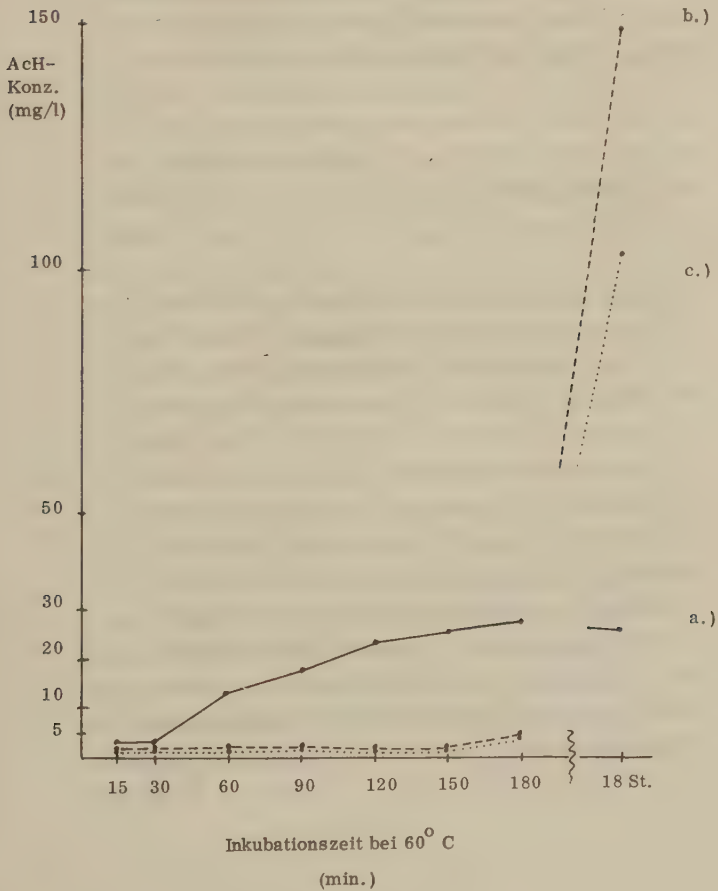
Die Bewegung der relativen Höhe der Alkohol-Peaks spricht gegen die Entstehung von AcH aus Äthanol.

Acetaldehyd-Konz. in Abhängigkeit von der Inkubationszeit

a. im Vollblut

b. nach Deproteinisierung u. Zentrifugation

c. wie unter b., außerdem Zusatz von Thioharnstoff



3.3. TRINKVERSUCHE

3.3.1. Messapparatur und Auswertungsmodus

Die gaschromatographischen Messungen erfolgten in Form der "head-space"-Analyse mit Hilfe des Fraktometers F 40 der Fa. Perkin-Elmer. Die Analysenbedingungen und ein typisches Chromatogramm sind auf Seite 33 dargestellt.

Zur Einhaltung einer Inkubationszeit von 30 min wurden die Proben in Anpassung an die automatische Probenaufgabe in entsprechendem zeitlichem Abstand in das Wasserbad des Probenwechslers gegeben.

Die durch einen nachgeschalteten Rechner der Fa. Hewlett-Packard integrierten Flächen unterhalb der Peaks von AcH, Äthanol und t-Butanol bildeten die Grundlage zur Berechnung der Alkohol- und Acetaldehyd-Konzentrationen der Standard-Lösungen und Versuchsproben. Zur Kontrolle erfolgte zusätzlich die optische Aufzeichnung der Chromatogramme durch ein angeschlossenes Schreibgerät, wobei die Empfindlichkeit des Schreibers so eingestellt wurde, daß die AcH- und t-Butanol-Peaks zur Darstellung kamen, auf eine quantitativ vollständige Darstellung der Äthanol-Peaks wurde zur Vermeidung ständigen Umschaltens der Schreiber-Empfindlichkeit - was zum Ausgleich der großen Konzentrationsunterschiede zwischen AcH und Äthanol notwendig gewesen wäre - verzichtet.

Zur Darstellung der Eichkurven der wässrigen Standard-Lösungen von AcH wurde der AcH-/t-Butanol-Quotient gegen die bekannte AcH-Konzentration aufgetragen.

Die Eichkurve jeder einzelnen Messreihe entsprach in guter Annäherung einer Geraden, wobei die Steigung zwischen 0,33 und 0,35 variierte. Der jeweilige Kehrwert ergab dann den Multiplikationsfaktor (Eichfaktor) für den Peakflächen-Quotienten aus Acetaldehyd und dem als "Inneren Standard" benutzten t-Butanol.

Auffällig war, daß die einzelnen Eichgeraden ihren Ursprung nicht im Nullpunkt des Koordinatensystems hatten, sondern bei einer AcH-Konzentration im Diagramm von 0 mg/l bereits einen Peak-Flächenquotienten zwischen 0,03 und 0,09 anzeigten. Bei Parallelverschiebung ergab sich daraus rechnerisch ein AcH-"Basis"-Peak entsprechend den Konzentrationen 0,1 - 0,3 mg/l (s. Graphik S. 34).

Zur Ermittlung des Ursprungs dieser "Basis"-Peaks wurden Proben von Aq. dest., Aq. bidest, Labor-"Luft" und Frischluft gaschromatographisch untersucht. Dabei zeigte sich, daß Labor-"Luft" und im gleichen Labor hergestellte bzw. aufbewahrte Wasser-Destillate schon in entsprechenden Mengen mit AcH kontaminiert waren, obwohl die AcH-Standard-Lösungen nicht in demselben Raum, der sonst ausschließlich der Blutalkoholbestimmung vorbehalten ist, hergestellt worden waren. Die Frischluftprobe enthielt keine registrierbare AcH-Menge.

Aus diesem Grund wurde von den einzelnen Versuchsmesswerten jeweils der am gleichen Tage ermittelte, durch Kontamination der Umgebung erzeugte AcH-"Basis"-Wert subtrahiert.

Die aus Doppelbestimmungen gewonnenen Analysen-Werte wurden dann nach Bildung des arithmetischen Mittels wie folgt berechnet:

$$\left(\text{Peak-Fl. -Quot.} \cdot \frac{\text{AcH}}{\text{t-Butanol}} - \text{"Basis"-Wert} \right) \times \text{Eichfaktor}$$

Die Ergebnisse der ersten drei Trinkversuche sind auf den Seiten 38 - 46 tabularisch und graphisch dargestellt.

Gaschromatogramm

Analysengerät: Fraktometer F 40 der Fa.

Perkin-Elmer

Trennsäule: Polyäthylenglycol 1500
auf Celite

Detektor: FID

Injektortemperatur: 100° C

Säulentemperatur: 70° C

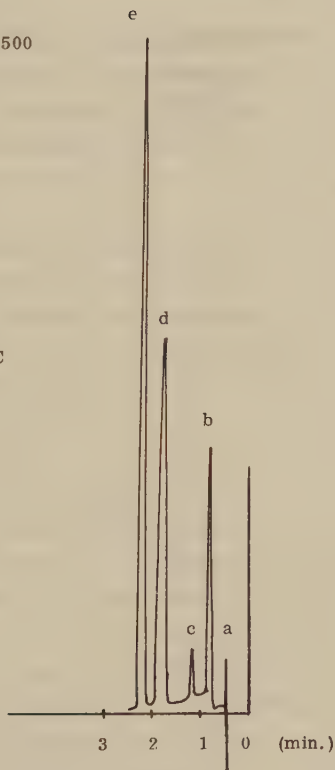
Detektortemperatur: 130° C

Trärgas: N₂

Abschwächung: 1 : 1

Papiervorschub: 1 cm/min

Inkubationszeit: 30 min bei 60° C



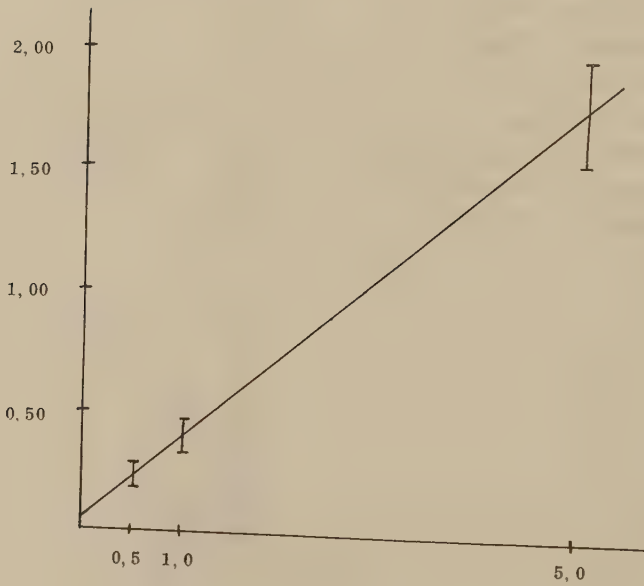
a = Wasser; b = Acetaldehyd; c = Aceton; d = t-Butanol;

e = Äthanol

Schwerpunktgerade u. Streuung sämtlicher Messwerte aus der
Analyse wässriger Acetaldehyd-Lösungen bekannter Konzentra-
tion

Peakflächen-Quotient

Acetaldehyd
t-Butanol



Acetaldehyd-Konz. der Standard-Lösungen
(mg/l)

3.3.2. Durchführung

1. Trinkversuch mit paralleler Bestimmung der Acetaldehyd- und Alkohol-Konz. im Blut

Eine männliche VP (KG 68 kg) nahm 160 ml 40%-igen Wodka in Fruchtsaft verdünnt zu sich. Die Trinkzeit war auf 30 min begrenzt. Die letzte Mahlzeit war 2 Stunden vor Versuchsbeginn eingenommen worden. Die Trinkgewohnheiten wurden auf Befragen mit 2 - 3 Flaschen Bier pro Woche angegeben.

Die Blutentnahmen erfolgten mittels Natriumfluorid-Vakuum-Venülen durch jeweils neuen Einstich in eine Unterarmvene. Die Probenentnahmen erfolgten unmittelbar nach Trinkschluß sowie 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 und 270 min danach, außerdem wurde eine Nüchternprobe entnommen.

Aufbereitung der Blutprobe:

- Einfüllen von 1 ml Probenblut in ein etwas mehr als 10 ml fassendes, vorgekühltes Zentrifugenröhrchen, das zuvor mit 8,9 ml 2,4%-iger Perchlorsäure und 0,1 ml 3%-igem t-Butanol beschickt worden war und Verschuß desselben mit einem Gummistopfen, anschließend mehrmaliges Umschütteln
- Zentrifugieren für 10 min bei 3000 U/min
- 1 ml des klaren Überstandes zur Inkubation bei 60° C für 30 min und nachfolgende gaschromatographische Analyse der Gasphase

Die Herstellung der Standard-Lsg. von Acetaldehyd erfolgte durch fortlaufende Verdünnung, wobei insbesondere darauf geachtet wurde, daß die benutzten Lösungen, Glasgefäße und Pipetten vorgekühlt waren und die Gefäße möglichst schnell wieder luftdicht verschlossen waren. Die benutzten Standard-Lsg. hatten die Konzentrationen 5, 0, 1, 0 u. 0, 5 mg/l. Jeweils 1 ml der Standard-Lsg. wurde mit 8, 9 ml Aqua dest. und 0, 1 ml 3%-igem t-Butanol verdünnt; 1 ml dieser Lsg kam zur gaschromatographischen Messung.

2. Trinkversuch

Zugrunde lagen die gleichen Bedingungen wie im ersten Trinkversuch mit Ausnahme der Tatsache, daß derselben Versuchsperson 30 min vor Trinkbeginn 1g Paracetamol in Form von 2 Tbl. Ben-u-ron 500 verabreicht worden waren.

3. Trinkversuch

Eine männliche Versuchsperson (KG 102 kg bei einer Körpergröße von 194 cm) trank im Verlauf von 30 min 240 ml 40%-igen Wodka in Fruchtsaft verdünnt. Die VP gab an, mehrmals in der Woche bis zu 10 Glas Whisky-Cola oder vergleichbare alkoholische Getränke zu sich zu nehmen. Außerdem bestand die gewohnheitsmäßige Einnahme von diversen frei verkäuflichen Analgetica. Die übrigen Versuchsbedingungen entsprachen denen des ersten Trinkversuchs.

4. Trinkversuch

Bei diesem Versuch wurde alle 3 Minuten eine Blutprobe entnommen beginnend 30 min nach Trinkende, um auch kurzfristige Schwankungen der AcH-Konz. nachweisen zu können. Dazu war im Unterschied zu den vorangegangenen Versuchen das Anlegen eines Venenverweilkatheters erforderlich. Bei jeder Blutentnahme wurden die ersten 2 ml verworfen. Versuchsperson war ein 63 kg schwerer Mann, der seine Trinkgewohnheiten mit täglich 1 - 2 Flaschen Bier angab. Im Versuch betrug die Trinkmenge 200 ml Wodka in Fruchtsaft verdünnt.

3.3.3. Ergebnisse

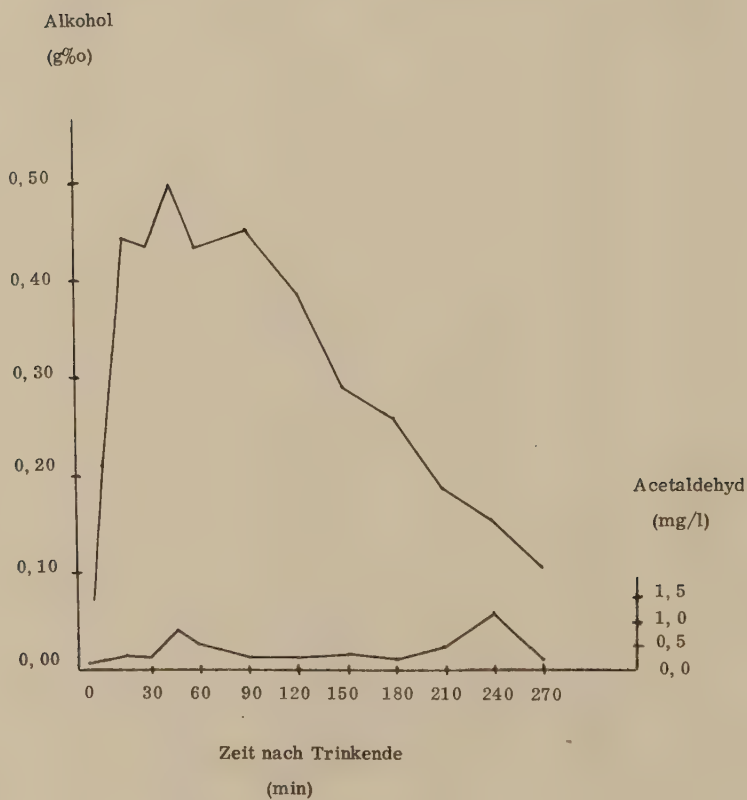
1. Trinkversuch

Zeit nach Trinkende (min)	Peakflächen		Äthanol t-Butanol	Mittel	x0,0857 g%o Äthanol-Konz.
	t-Butanol	Äthanol			
Nüchtern- Probe	7610 7638	392 0	0,052 0,000	0,026	0,002
0	8722 8882	20890 21639	2,395 2,436	2,416	0,207
15	8627 8480	44829 43975	5,196 5,186	5,191	0,445
30	10325 8431	51604 43612	4,998 5,173	5,085	0,436
45	9886 8145	55000 49563	5,563 6,085	5,824	0,499
60	11281 9725	54781 50862	4,852 5,230	5,041	0,432
90	8397 8271	44054 43769	5,246 5,292	5,269	0,452
120	8685 8453	38874 37696	4,476 4,459	4,468	0,383
150	8046 7846	27268 26572	3,389 3,387	3,388	0,290
180	8105 8106	24479 24498	3,020 3,022	3,021	0,259
210	9231 9035	20179 19069	2,186 2,111	2,148	0,184
240	8499 8387	15340 15209	1,805 1,813	1,809	0,155
270	8360 8455	10265 10253	1,228 1,213	1,220	0,105

1. Trinkversuch

Zeit nach Trinkende (min)	Peakflächen		Acetald. t-Butanol	Mittel	- 0,05 x 3,1 mg/l AcH-Konz.
	t-Butanol	Acetaldehyd			
Nüchtern- Probe	7610	804	0,106		
	7638	704	0,092	0,099	0,15
0	8722	842	0,096		
	8882	1029	0,116	0,106	0,17
15	8627	1126	0,131		
	8480	1068	0,126	0,128	0,24
30	10325	1242	0,120		
	8431	1046	0,124	0,122	0,22
45	9886	903	0,091		
	8145	4356	0,535	0,313	0,81
60	11281	1128	0,100		
	9725	3184	0,327	0,214	0,51
90	8397	923	0,110		
	8271	1060	0,128	0,119	0,21
120	8685	1073	0,124		
	8453	1137	0,135	0,129	0,24
150	8046	994	0,124		
	7846	978	0,125	0,124	0,23
180	8105	894	0,110		
	8106	888	0,110	0,110	0,19
210	9231	2622	0,284		
	9035	852	0,094	0,189	0,43
240	8499	2861	0,337		
	8387	4087	0,487	0,412	1,12
270	8360	775	0,093		
	8455	752	0,089	0,091	0,13

1. Trinkversuch



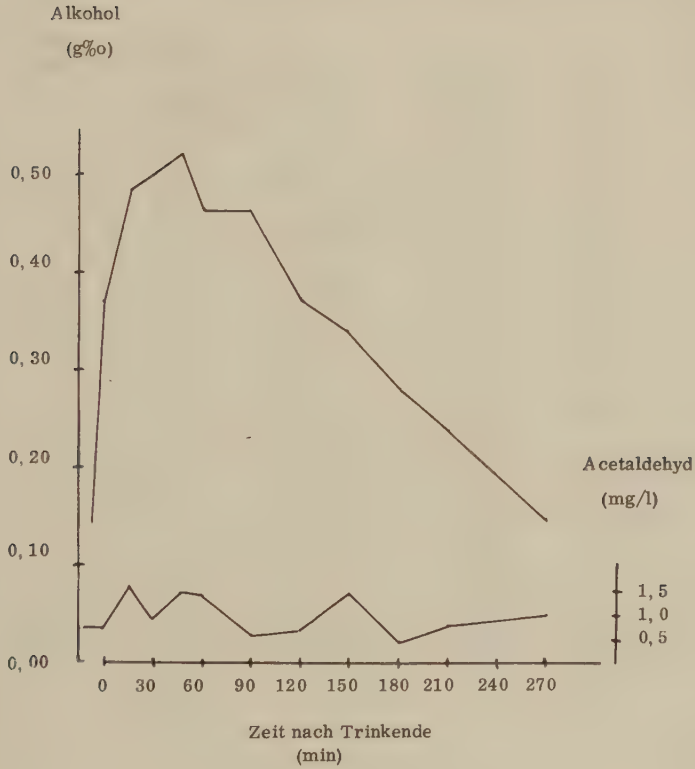
2. Trinkversuch

Zeit nach Trinkende (min)	Peakflächen t-Butanol	Äthanol Äthanol	t-Butanol	Mittel	x 0,0876 g%o Alkohol-Konz.
Nüchtern- Probe	9657 9929	326 937	0,034 0,094	0,064	0,006
0	7042 9894	31265 39437	4,440 3,986	4,213	0,369
15	10002 9900	54869 55111	5,486 5,567	5,526	0,484
30	9719 9543	55637 54607	5,725 5,722	5,723	0,501
45	9670 9803	57277 58589	5,923 5,977	5,950	0,521
60	9624 11614	53588 59214	5,568 5,099	5,333	0,467
90	9642 9559	51130 50909	5,303 5,326	5,314	0,466
120	9972 9591	41899 41111	4,202 4,286	4,244	0,372
150	9274 9456	35824 37061	3,863 3,919	3,891	0,341
180	9599 9736	30680 30861	3,196 3,169	3,183	0,279
210	9994 9935	27588 27020	2,760 2,720	2,740	0,240
270	9685 9534	16281 16466	1,681 1,727	1,704	0,149

2. Trinkversuch

Zeit nach Trinkende (min)	Peakflächen		Acetald. t-Butanol	Mittel	- 0,03 x 2,9 mg/l AcH-Konz.
	t-Butanol	Acetaldehyd			
Nüchtern- Probe	9657	1054	0,109		
	9929	3929	0,396	0,252	0,64
0	7042	1796	0,255		
	9894	2397	0,242	0,249	0,64
15	10002	4927	0,493		
	9900	6071	0,613	0,553	1,52
30	9719	3736	0,384		
	9543	2473	0,259	0,322	0,85
45	9670	3703	0,383		
	9803	6354	0,648	0,516	1,41
60	9624	2997	0,311		
	11614	7937	0,683	0,497	1,35
90	9642	2533	0,263		
	9559	1578	0,165	0,214	0,53
120	9972	2798	0,281		
	9591	2246	0,234	0,257	0,66
150	9274	2286	0,246		
	9456	7358	0,778	0,512	1,40
180	9599	2107	0,220		
	9736	1094	0,112	0,166	0,39
210	9994	3359	0,336		
	9935	2241	0,226	0,281	0,73
270	9685	2571	0,265		
	9534	4300	0,451	0,358	0,95

2. Trinkversuch



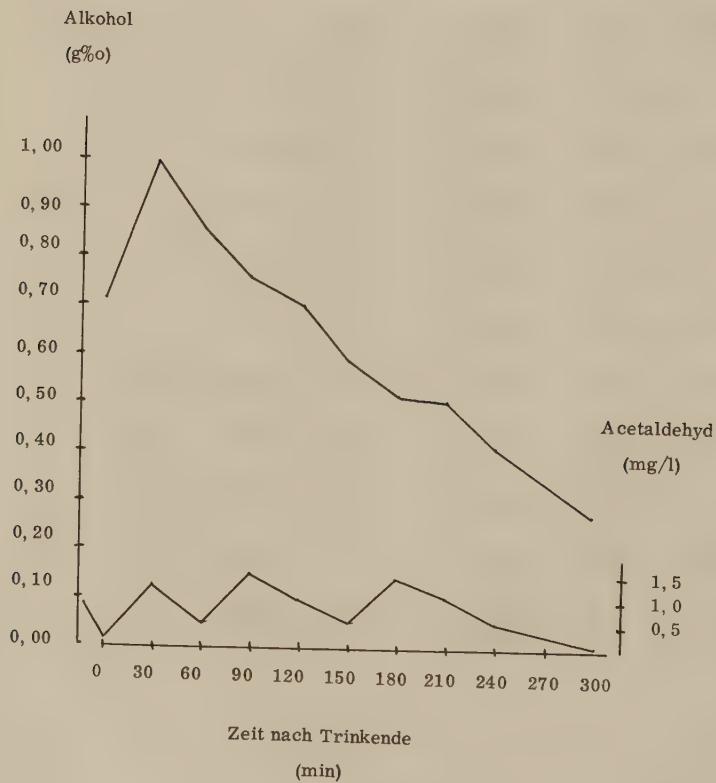
3. Trinkversuch

Zeit nach Trinkende (min)	Peakflächen		Äthanol		x 0,096 g%o Äthanol-Konz.
	t-Butanol	Äthanol	t-Butanol	Mittel	
Nüchtern- Probe	9385 9289	734 1311	0,078 0,141	0,110	0,011
0	9029 8547	66364 63646	7,350 7,447	7,398	0,710
30	8787 8867	92550 91859	10,533 10,360	10,446	1,003
60	8863 8473	79257 76038	8,942 8,974	8,958	0,860
90	8660 8317	66254 68251	7,651 8,206	7,928	0,761
120	9528 8732	69124 64543	7,255 7,392	7,323	0,703
150	9018 8996	55644 54505	6,170 6,059	6,115	0,587
180	9003 8747	48551 48345	5,393 5,527	5,460	0,524
210	8817 8712	47953 45895	5,439 5,268	5,353	0,514
240	8737 8427	37947 37296	4,343 4,426	4,385	0,421
300	9049 8884	26262 25935	2,902 2,919	2,911	0,279

3. Trinkversuch

Zeit nach Trinkende (min)	Peakflächen		Acetald. t-Butanol	Mittel	- 0,09 x 2,8 mg/l AcH-Konz.
	t-Butanol	Acetaldehyd			
Nüchtern- Probe	9385 9289	6491 1016	0,692 0,109	0,401	0,87
0	9029 8547	1086 1454	0,120 0,170	0,145	0,15
30	8787 8867	5309 4260	0,604 0,480	0,542	1,27
60	8863 8473	3262 1345	0,368 0,159	0,263	0,48
90	8660 8317	5418 5498	0,626 0,661	0,643	1,55
120	9528 8732	4467 3798	0,469 0,435	0,452	1,01
150	9018 8996	3707 1334	0,411 0,148	0,280	0,53
180	9003 8747	4116 6575	0,457 0,752	0,604	1,44
210	8817 8712	7014 1337	0,796 0,153	0,474	1,08
240	8737 8427	2731 2188	0,313 0,260	0,286	0,55
300	9049 8884	666 1246	0,074 0,140	0,107	0,05

3. Trinkversuch



4. Trinkversuch

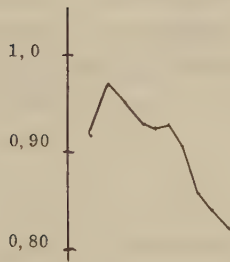
Zeit nach Trinkende (min)	Peakhöhen		Äthanol		x 0,10 g%o Äthanol-Konz
	t-Butanol	Äthanol	t-Butanol	Mittel	
30	-	-	-	9,159	0,916
	69	632	9,159		
33	71	672	9,465	9,674	0,967
	68	672	9,882		
36	69	660	9,565	9,497	0,950
	70	660	9,429		
39	68	636	9,217	9,256	0,926
	68	632	9,294		
42	69	636	9,217	9,217	0,922
	69	636	9,217		
45	66	612	9,273	9,263	0,926
	67	620	9,254		
48	67	608	9,075	9,038	0,904
	68	612	9,000		
51	67	572	8,537	8,533	0,853
	68	580	8,529		
54	68	572	8,412	8,378	0,838
	70	584	8,343		
57	68	556	8,176	8,178	0,818
	67	548	8,179		

4. Trinkversuch

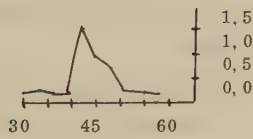
Zeit nach Trinkende (min)	Peakhöhen		Acetaldehyd		- 0,08 x 3,0 mg/l AcH-Konz.
	t-Butanol	Acetaldehyd	t-Butanol	Mittel	
30	70	9	0,129	0,137	0,17
	69	10	0,145		
33	71	11	0,155	0,151	0,21
	68	10	0,147		
36	69	9	0,130	0,129	0,15
	70	9	0,129		
39	68	9	0,132	0,132	0,16
	68	9	0,132		
42	69	22	0,319	0,587	1,52
	69	59	0,855		
45	66	8	0,121	0,381	0,90
	67	43	0,642		
48	67	9	0,134	0,295	0,64
	68	31	0,456		
51	67	8	0,119	0,133	0,16
	68	10	0,147		
54	68	8	0,118	0,123	0,13
	70	9	0,129		
57	68	7	0,103	0,104	0,07
	67	7	0,104		

4. Trinkversuch

Alkohol g‰



Acetaldehyd
mg/l



Für die ersten drei Trinkversuche betrugen die durchschnittliche und die höchste gemessene AcH-Konzentration sowie der aus dem "linearen" Teil der Alkoholabbaukurve errechnete Faktor β :

1. Trinkversuch

(Versuchsperson P. P. mit nur gelegentlich mäßigem Alkoholkonsum nach 0,75 g Alk. / kg KG)

durchschnittl. AcH-Konz. : 0,25 mg/l
AcH-Konz. max : 0,81 mg/l
 β : 0,116

2. Trinkversuch

(Versuchsperson P. P. nach 0,75 g Alk. / kg KG und vorheriger Einnahme von 1,0 g Paracetamol)

durchschnittl. AcH-Konz. : 0,95 mg/l
AcH-Konz. max : 1,52 mg/l
 β : 0,106

3. Trinkversuch

(Versuchsperson U. K. mit häufig starkem Alkoholkonsum nach 0,75 g Alk. / kg KG)

durchschnittl. AcH-Konz. : 0,81 mg/l
AcH-Konz. max : 1,55 mg/l
 β : 0,146

Der 4. Trinkversuch mit Alkohol-AcH-Konzentrationsbestimmung in 3-minütigem Abstand zeigt, daß im Verlauf von 30 Minuten die AcH-Konz. Schwankungen in großer Breite aufweisen

kann, so daß eine Einzelbestimmung keine Aussage über die durchschnittliche Höhe der AcH-Konz. während des Alkoholabbaus zuläßt.

Auffallend ist ein sprunghafter Anstieg der AcH-Konz. kurz nach Erreichen des Resorptionsmaximums bei kurzzeitiger Plateaubildung der Alkohol-Konz. . Dies könnte Ausdruck für eine vorübergehende Überlastung der AcH-verstoffwechselnden Systeme sein z. B. durch ein limitiertes Angebot des Co-Enzyms NAD oder durch eine Überforderung der AcH-Bindungs- bzw. Transportsysteme.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse

- nach den Ergebnissen der AcH-Bestimmungen aus jeweils neu angesetzten wässrigen Standard-Lösungen sind die Messwerte mit der gewählten Methode hinreichend genau reproduzierbar.
- im deproteinisierten und zentrifugierten zellfreien Probenüberstand betrug die höchste gemessene AcH-Konz. nach Alkoholtrunk 1,55 mg/l, dagegen lag die Konzentration im Vollblut nach 2-stündiger Inkubation bei 60⁰ C bei 25 mg/l, nach 3-minütiger Inkubation schon bei 3 mg/l.
- die durchschnittliche Blut-AcH-Konz. lag bei der durch regelmäßigen Alkoholkonsum gekennzeichneten Versuchsperson mit 0,81 mg/l gegenüber der Vergleichsperson mit nur gelegentlichem Alkoholgenuß und einem Durchschnittswert von 0,25 mg/l deutlich höher. Ebenso fand sich eine deutliche Erhöhung des Blut-AcH nach vorheriger Einnahme von 1 g Paracetamol, einem Arzneistoff, der den Leberstoffwechsel zusätzlich belastet.

Bemerkenswert war ferner die Kontamination der im Untersuchungsraum für BAK-Bestimmungen aufbewahrten Gebrauchs-Lösungen bzw. der Laborluft mit AcH in einer Konzentration bis zu 0,3 mg/l, obwohl in diesem Arbeitsraum keine Behälter mit konzentrierten AcH-Lösungen gelagert noch etwa geöffnet wurden.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der "head-space"-Gaschromatographie ließ sich der Acetaldehyd-Gehalt im Blut nach Alkoholingestion hinreichend genau wiederholbar bestimmen. Die gemessenen Konzentrationen stimmten gut mit den in der Literatur von 1970 - 79 genannten Werten überein, wobei die höchste gemessene AcH-Konz. 1,55 mg/l betrug (Messbreite bei sechs unabhängigen Untersuchern: 0,3 - 3,5 mg/l).

Voraussetzung für reproduzierbare Ergebnisse ist die Vorbereitung der durch Vakuum-Venülen entnommenen Blutproben mittels Deproteinisierung und Zentrifugation, wegen der Flüchtigkeit der Substanz bei Raumtemperatur müssen die benutzten Lösungen und Geräte gekühlt werden. Wenn der klare Probenüberstand in ein 60⁰ C warmes Wasserbad verbracht wird, ist die Äquilibration zwischen Flüssig- und Gasphase nach 30 Min. sicher abgeschlossen, eine Änderung der Konzentration in der Gasphase ist innerhalb der ersten 2 ¹/₂ Stunden nicht nachweisbar. Dagegen erfolgt im Vollblut während der Wärmeinkubation eine Neubildung bzw. Freisetzung von Acetaldehyd aus nichtflüchtigen Bindungen bis zum 10-fachen der nach oben beschriebenen Vorgehen gemessenen Konzentrationen, deren Ursprung bisher nur teilweise geklärt ist.

Trinkversuche mit anschließender Alkohol-AcH-Bestimmung im Blut über mindestens 4 ¹/₂ Stunden bieten Anhalt für das Vorkommen von durchschnittlich höheren Blut-AcH-Konzentrationen bei Personen mit gewohnheitsmäßigem Alkoholgenuß sowie bei vorheriger Einnahme von Paracetamol, dem Haupt-

metaboliten des Phenacetins, welches in zahlreichen analgetisch wirksamen Kombinationspräparaten zu finden ist.

Rückschlüsse aus AcH-Einzelbestimmungen auf die Alkoholabbaurate des jeweiligen Individuums sind aufgrund der kurzfristigen Schwankungen des Blut-AcH-Gehalts - wie in einem gesonderten Versuch mit Alkohol-AcH-Messungen im Abstand von 3 Min. gezeigt werden konnte - nicht möglich.

Relativ hohe Acetaldehyd-Peaks, die bei der Routinebestimmung von Blutalkohol-Konzentrationen aufgefallen waren, lassen sich am ehesten durch Verwendung nicht-hämolysatfreier Proben bzw. Vollblut mit gleichzeitig verlängerter Inkubationszeit erklären.

5. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALAJOUANINE TH.,
CASTAIGNE P. u.
E. FOURNIER
Biochemie des manifestations encephaliques
de l'alcoolisme.
Revue neur. 94 : 447 (1956).
Ref.: Grüner, O.: Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns Verlag 1967
2. BALTHAZARD u.
M. LAMBERT
Recherches toxicologique sur l'alcoolisme
aig chez l'homme.
Ann. Med. leg. 1 : 83 (1921).
Ref.: Grüner, O.: Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns Verlag 1967.
3. BAKER R.N.
ALENTY A.L. u.
J.F. ZACK
Toxic volatiles in alcoholic coma.
Bulletin of the Los Angeles Neurological
Societies 33 : 140 - 144 (1968).
4. BARKER S.B.
Acetaldehyde in mammalian red blood cells.
J. biol Chem. 137 : 783 (1941).
Ref.: Grüner, O.: Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns Verlag 1967.
5. BARMAN TH.E.
Enzyme Handbook, Springer Verlag, Berlin-
Heidelberg-New York 1969.
6. BERG ST., DITT J.,
KOSZINOWSKI U. u.
F. LEONHARDT
Alkohol und Aminstoffwechsel.
Blutalkohol 7 : 161 - 174 (1970).
7. BOITEAU H.-L. u.
CL. MOUSSION
Une technique de microdosage de l'ethanol dans
le sang par chromatographie en phase vapeur.
Annales de biologie clinique 26 : 907-913 (1968).
8. BRIEN J.F. u.
C.W. LOOMIS
Gas-liquid chromatographic determination of
ethanol and acetaldehyde in blood.
Clinica Chimica Acta 87 : 175 - 180 (1978).
9. BÜTTNER H.
Handelt es sich bei dem Geruch der Ausatmungs-
luft chronischer Alkoholiker um Acetaldehyd oder
um ein anderes Abbauprodukt des Äthylalkohols?
Dtsch. med. Wschr. 1 : 2069 - 70 (1961).

10. BÜTTNER H. Äthanolunverträglichkeit bei Menschen nach Sulfonylharnstoffen.
Dtsch. Arch. klin. Med. 207 : 1 - 18 (1961).
11. BURBRIDGE TH. N.,
HINE CH. H. u.
A. F. SCHICK A simple spectrophotometric method for the determination of acetaldehyde in blood.
J. Lab. clin. Med. 35 : 983 (1950).
12. CARROLL R. B. Analysis of Alcoholic Beverages by Gas-Liquid Chromatography.
Quarterly Journal of Studies on Alcohol 35 : Suppl. 5, 6 - 19 (1970).
13. CLARK W. C. u.
H. R. HULPIEN The disulfiram-like activity of animal charcoal.
J. Pharmacol. exp. Ther. 123 : 74 - 80 (1958).
Ref.: Büttner, H., Dtsch. Arch. klin. Med. 207 : 1 - 18 (1961).
14. COHEN G. u.
D. McNAMEE On the Absence of "Endogenous" Acetaldehyde in Rat and Mouse Blood.
Research Communicat. in Chemical Pathology and Pharmacology 14 : 489 - 495 (1976).
15. COLDWELL B. B.,
SOLOMONRAJ G.,
TRENHOLM H. L., u.
G. S. WIBERG The Gas Chromatographic Estimation of Ethanol, Acetaldehyde, and Acetone in Ethanol Metabolism Studies.
Clinical Toxicology 4 : 99 - 113 (1971).
16. CORRAL R. J. M.,
HAVRE P.,
J. MARGOLIS,
KONG M. u.
B. R. LANDAU Subcellular site of acetaldehyde oxidation in rat liver.
Biochemical Pharmacology 25 : 17 - 20 (1976).
17. DEITRICH R. A. Tissue and subcellular distribution of mammalian Aldehyde-oxidizing capacity.
Biochemical Pharmacology 15 : 1911-1922 (1966).
18. DURITZ G. u.
E. B. TRUITT jun. A rapid method for the simultaneous determination of acetaldehyde and ethanol in blood using gaschromatography.
Quarterly Journal of Studies on Alcohol 25 : 498 - 510 (1964).
19. ELBEL H. u.
F. SCHLEYER Blutalkohol, 2. Auflage Thieme-Verlag, Stuttgart 1956, S. 52 - 55.

20. ERIKSSON C.J.P. u. H.W.SIPPEL The distribution and metabolism of acet-aldehyde in rats during ethanol oxidation. *Biochemical Pharmacology* 26 : 241-247 u. 249 - 252 (1977).
21. ERIKSSON C.J.P., SIPPEL H.W. u. O.A. FORSANDER The determination of acetaldehyde in biological samples by head-space gaschromatography. *Anal. Biochem.* 80 : 116 - 124 (1977).
22. FABRE M. Contribution a l' etude de l' aldehyde contenue dans le sang.
Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) 7 : 429 (1925).
Ref. : Grüner, O. : *Der gerichtsmedizinische Alkoholnachweis.* Köln, Berlin, Bonn, München: Carl Heymanns Verlag 1967.
23. FORSANDER O.A. Extrahepatic Oxidation of Alcohol and Alcohol Metabolites.
In: *Metabolic Changes Induced by Alcohol.*
Ed: G. A. Martini und Ch. Bode.
Springer-Verlag 1971, S. 14 - 21.
24. FORSANDER O.A. Ethanol Metabolism.
In: *Alkohol und Leber.*
Ed: W. Gerok, K. Sickinger u. H. H. Hennekeuser.
Schattauer-Verlag 1971, S. 37 - 43.
25. FORSANDER O.A. u. J.-J. HIMBERG *Met. clin. exp.* 18 : 776 - 781 (1969).
Zitat des Autors in:
Alkohol und Leber.
Ed: W. Gerok, K. Sickinger u. H. H. Hennekeuser.
Schattauer-Verlag 1971.
26. FORSTER B. Die Veränderung des Acetaldehydspiegels im Blute nach Alkoholaufnahme.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 45 : 221-224 (1956).
27. FORSTER B. u. H. JOACHIM (Eds.) *Blutalkohol und Straftat.*
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
28. FREUND G. *Analyt. Chem.* 39 : 545 (1967).
Diskussionsbeitrag in:
Biological Aspects of Alcohol. S. 226,
Eds. : Roach, McIsaac u. Creaven.
The University of Texas Press, Austin-London
1971

29. FREUNDT K. J. Zum Verhalten des Alkoholmetaboliten
Acetaldehyd im Blut.
Blutalkohol 12 : 389 - 392 (1975).
30. FREUNDT K. J. Verteilung und Stoffwechsel von Acetaldehyd
im Blut.
Beiträge zur gerichtlichen Medizin
27 : 368 - 372 (1970).
31. GERSHMAN H. Acetaldehyde-Ethanol Exchange in Vivo
During Ethanol Oxidation.
Archives of Biochemistry And Biophysics
168 : 327 - 330 (1975).
32. GRÜNER O. Der gerichtsmedizinische Alkoholnachweis.
Carl Heymanns Verlag KG 1967, S. 144 - 149,
S. 280 - 282 u. S. 290 - 295.
33. HALD J.,
JACOBSEN E. u.
V. LARSEN The sensitizing effect of tetraethyl-
thiuramdisulfide (Antabuse) to ethylalcohol.
Acta pharmacol. (Kbh.) 4 : 285 - 296 (1948).
34. HOCHLEITNER K. Untersuchung zur Bildung eines Blutalkohol-
gehaltes durch Einatmen von Äthylalkoholdämpfen.
Dissertation 1975, Institut für Rechtsmedizin
Münster.
35. INOUE K.,
OHBORA Y. u.
K. YAMASAWA Metabolism of Acetaldehyde by human
erythrocytes.
Life Sciences 23 : 179 - 184 (1978).
36. ISSELBACHER K. J. Relation between Ethanol and Liver metabolism:
Introduction in:
Alkohol und Leber.
Eds.: W. Gerok, K. Sickinger und H. H. Hennekeuser.
Schattauer-Verlag 1971. S. 33 - 35.
37. JACOBSEN E. Is Acetaldehyde an intermediary product in
normal metabolism?
Biochemica et Biophysica Acta 4 : 330-334 (1950).
38. JACOBY W. B. Aldehyde Dehydrogenases. In:
The Enzymes.
Eds.: Boyer, Lardy u. Myrbäck, 7 : 203-221,
Academic Press Inc., New York 1963.

39. JANITZKI U. Der Acetaldehydgehalt des Blutes nach
Antabus-Alkoholgaben.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 49 : 183 (1959).

40. KESÄNIEMI Y. A. Ethanol and Acetaldehyde in the milk and
peripheral blood of lactating women after
ethanol administration.
The Journal of Obstetrics and Gynaecology
of the British Commonwealth 81 : 84-86 (1974).

41. KLEIN H. u.
J. KORZIS Der Acetaldehydgehalt des menschlichen Blutes.
Medizinische 1958,9 : 345 - 347.

42. KOELSCH F. Über neuartige gewebliche Erkrankungen in
Kaldstickstoffbetrieben.
Ref. : Büttner, H.
Dtsch. Arch. klin. Med. 207 : 1 - 18 (1961).
Münch. med. Wschr. 61 : 1869 - 1870 (1914).

43. KORSTEN M. A.,
MATSUZAKI S.,
FEINMÁN L. u.
C. S. LIEBER High blood acetaldehyde levels after ethanol
administration. (Difference between alcoholic
and nonalcoholic subjects).
The New England Journal of Medicine 28 :
386 - 389 (1975).

44. LÄUPPI E. Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin.
Schweiz. med. Wschr. 84 : 1281 - 1283 (1954)
Ref. : Büttner, H., Dtsch. Arch. klin. Med. 207 :
1 - 18 (1961).

45. LEWIS W. u.
L. SCHWARTZ The occupational disease no one talked about.
A. M. A. Arch. industr. Hlth. 13 : 628-631 (1956).
Ref. : Büttner, H., Dtsch. Arch. klin. Med.
207 : 1 - 18 (1961).

46. LIEBER C. u.
L. M. DeCARLI Ethanol oxidation by hepatic microsomes:
Adaptive increase after ethanol feeding.
Science 162 : 917 - 918 (1968).

47. LINDROS K. O.,
KOIVULA T. u.
C. J. P. ERIKSSON Acetaldehyde levels during ethanol oxidation
a diet-induced change and its relation to liver
acetaldehyde dehydrogenases and redox states.
Life Sciences 17 : 1589 - 98 (1975).

48. LINDROS K. O.,
VIHMA R. u.
O. A. FORSANDER
Utilization and metabolic effects of
acetaldehyde and ethanol in the perfused
rat liver.
Biochem. J. 126 : 945 - 952 (1972).
49. LIONETTI F. J.,
FORTIER N. L. u.
J. A. JEDZINIAK
Acetaldehyde, a product of deoxynucleoside
metabolism in human erythrocyte ghosts.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 116 : 1080 - 2 (1964).
50. LÜBEN V.,
POST D. u.
O. GRÜNER
Gaschromatographische Untersuchungen zum
Vorkommen des Acetaldehyds in Blutproben.
Blutalkohol 9 : 465 - 472 (1972).
51. MACHATA G.
Über die gaschromatographische Blutalkohol-
bestimmung.
Blutalkohol 4 : 252 - 260 (1967).
52. MACHATA G. u.
L. PROKOP
Alkoholabbau und Acetaldehyd.
Blutalkohol 8 : 281 - 284 (1971).
53. MAJCHROWICZ E.,
MERCAW B. L.,
COLE W. M. u.
D. H. GREGORY
Nicotinamide adenine nucleotide and the
metabolism of ethanol and acetaldehyde.
Quarterly Journal of Studies on Alcohol
28 : 213 - 224 (1967).
54. MAJCHROWICZ E.
Metabolic correlates of Ethanol, Acetaldehyde
Acetate And Methanol in Humans And Animals.
Advances in Experimental Medicine and
Biology 56 : 111 - 140 (1975).
55. MAJCHROWICZ E. u.
J. H. MENDELSON
Blood concentrations of acetaldehyde and
ethanol in chronic alcoholics.
Science 168 : 1100 - 02 (1970).
56. Mac LEOD
Acetaldehyde in relation to intoxication by
ethyl alcohol.
Quart. J. Stud. Alc. 11 : 385 - 390 (1950).
Ref.: Duritz, G. u. E. B. Truitt
Quart. J. Stud. Alc. 25 : 498 - 510 (1964).
57. MENDENHALL CH. L.,
Mac GEE J. u.
E. S. GREEN
Simple rapid and sensitive method for the
simultaneous quantitation of ethanol and
acetaldehyde in biological materials using
head-space gas chromatography.
Journal of Chromatography 190 : 197 - 200 (1980)

58. NAGASAWA H. T.,
GOON D. J. W.,
DeMASTER E. G. u.
C.S.ALEXANDER Lowering of Ethanol-Derived Circulating
Blood Acetaldehyde in Rats by D-Penicillamin.
Life Sciences 20 : 187 - 194 (1977).
59. NJM W. P. et al. Lack of Evidence for Sustained Blood
Adetaldehyde Concentrations During
Alcohol Detoxification.
Research Communications in Chemical Pathology
and Pharmacology 20 : 187 - 190 (1978).
60. ORME-JOHNSON W. H.,
u. D. M. ZIEGLER Alcohol mixed function oxidase activity of
mammalian liver microsomes.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 21 : 78 (1965).
61. ORFEN J. M. u.
O.W.NEUHAUS (Eds.) Human Biochemistry, S. 768, The C. V. Mosby
Company, Saint Louis 1975.
62. PIKKARAINEN P. H. Metabolism of ethanol and acetaldehyde in
perfused human fetal liver.
Life Sciences 10 (Part 2) : 1359 - 64 (1971).
63. RABY K. Relation of blood acetaldehyde level to
clinical symptoms in the disulfiram-alcohol
reaction.
Quart. J. Stud. Alc. 15 : 21 (1954).
Ref. : Grüner, O. : Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns verlag 1967.
64. RASKIN N. H. Alcoholism or acetaldehydism?
The New England Journal of Medicine 292 (8) :
422 - 3 (1975).
65. ROACH M. K. u.
P. J. CREACEN A Micro-Method for the Determination of
Acetaldehyde and Ethanol in Blood.
Clinica Chimica Acta 21 : 275 - 278 (1968).
66. SCHUCKIT M. A. u. Ethanol Ingestion: Differences in Blood
Acetaldehyde Concentrations in Relatives
of Alcoholics and Controls.
Science 203 : 54 - 55 (1979).
67. SIPPEL H. W. Thiourea, an Effective Inhibitor of the
Non-Enzymatic Ethanol Oxidation in
Biological Extracts.
Acta Chemica Scandinavica 26 : 3398-4000 (1972).

68. SIPPEL H. W. Non-Enzymatic Ethanol Oxidation in
Biological Extracts.
Acta Chemica Scandinavica 27 : 541 - 550 (1973).

69. SKELTON F. R., Synergistic action of antabus and intravenous
McCONKEY H. M. u. cyanamide on blood acetaldehyde following
G. A. GRANT alcohol administration.
Canad. J. med. Sci. 30 : 151 (1952).
Ref. : Grüner, O. : Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns Verlag 1967.

70. STEPP W. Über das Auftreten von Azetaldehyd im Körper
beim Abbau des Äthylalkohols.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmak. 87 : 148 (1920).
Ref. : Grüner, O. : Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns Verlag 1967.

71. STOWELL A. R. u. Stability of Acetaldehyde in Human Blood Samples.
R. M. GREENWAY Biochemical Medicine 20 : 167-179 (1978).

72. SUPNIEWSKI J. V. The influence of insulin on the acetaldehyde
formation in the body of animals.
J. biol. Chem. 70 : 13 (1926).
Ref. : Grüner, O. : Der gerichtsmedizinische
Alkoholnachweis. Köln, Berlin, Bonn, München:
Carl Heymanns Verlag 1967.

73. TESCHKE R., Hepatic Pathways of Ethanol Metabolism and
HASUMARA A. u. Their Role in the Pathogenesis of Alcohol-
C. S. LIEBER Induced Liver Injury (Abstract).
Nutrition and Metabolism 20 : 202 (1976).

74. TRUITT E. B. jun. Ethanol-Induced Release of Acetaldehyde
from Blood and its Effect on the
Determination of Acetaldehyde.
Quart. J. Stud. Alc. 31 : 1 - 12 (1970).

75. TRUITT E. B. jun. Blood Acetaldehyde Levels after Alcohol
Consumption by Alcoholic and Nonalcoholic
Subjects. In:
Biological Aspects of Alcohol.
Eds. : M. K. Roach, W. M. McIsaac und P. J.
Creaven. S. 212 - 232.
The University of Texas Press, Austin-London
(1971).

76. TRUITT E. B. jun.
u. M.J. WALSH The Role of Acetaldehyde in the Actions
of Ethanol. In:
Kissin u. Begleiter
The Biology of Alcoholism.
Plenum Press, New-York-London 1971.
77. WAGNER H. -J. Einfluß von Medikamenten auf den Acet-
aldehydspiegel im Blut.
Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 46 : 70 - 78 (1957).
78. von WARTBURG J. P. The Metabolism of Alcohol in Normals and
Alcoholics: Enzymes. In:
Kissin u. Begleiter:
The Biology of Alcoholism.
Plenum Press, New-York-London 1971
79. WEIR D.G. The pathophysiology of alcohol and acet-
aldehyde metabolism in the liver.
European J. of Clin. Invest. 8 : 263-265 (1978).

D A N K S A G U N G

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Dr. med. D. Gerlach, der das Thema der vorliegenden Arbeit anregte und mich durch seinen Rat bei der Verwirklichung unterstützte. Des weiteren möchte ich mich für das Verständnis aller Mitarbeiter des Instituts bedanken, die mir durch praktische Hinweise aus ihrer beruflichen Erfahrung geholfen haben.

Besonderen Dank empfinde ich gegenüber meiner Ehefrau Gudrun sowie gegenüber meinen Eltern, die mir erst das Hochschulstudium ermöglichten.

LEBENS LAUF

Am 06. Februar 1951 wurde ich als Sohn des Chemotechnikers Hans Wojciechowski und seiner Ehefrau Edith geb. Kunz in Dortmund geboren. Nach vierjähriger Grundschule besuchte ich das Helmholtz-Gymnasium in meiner Geburtsstadt bis zum Abitur am 23. Juni 1970. Anschließend leistete ich zwölf Monate Wehrdienst, danach sechs Monate Zivilen Ersatzdienst in der Krankenpflege an den Städtischen Krankenanstalten Dortmund. Zu dieser Zeit entwickelte sich mein Wunsch, in einem Heilberuf tätig zu werden. Vom Februar 1972 bis zum März 1975 war ich dann zunächst in einem Betriebslabor der Ruhrkohle AG beschäftigt. In diese Zeit fällt auch meine Eheschließung mit der Zahnarzthelferin Gudrun Sakowski. Zum Sommersemester 1975 konnte ich das Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster aufnehmen. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1977, das erste, zweite und dritte ärztliche Examen in den Jahren 1978, 1980 bzw. 1981. Die Approbation als Arzt wurde mir am 05. August 1981 erteilt. Seit dieser Zeit befinde ich mich in der Weiterbildung als Assistenzarzt der Abteilung für Innere Medizin des Marien-Hospitals in Witten a.d. Ruhr.

